**Aus dem**
**pathologisch-anatomischem Institut der Universität Basel**
Vorstand: Professor Dr. *E. Hedinger*
Stellvertretender Leiter: Privatdozent Dr. *F. v. Werdt*

# UNTERSUCHUNGEN
## ÜBER DIE REGENERATIONSVORGÄNGE IN DER LEBER BEI KNOTIGER HYPERPLASIE

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
UNIVERSITÄT BASEL
VORGELEGT VON

**ARON KLOTZ**
AUS KONIN (RUSSISCH-POLEN)

BASEL
FRIEDRICH REINHARDT, UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI
1914

**Aus dem**
**athologisch-anatomischen Institut der Universität Basel**
Vorstand: Professor Dr. *E. Hedinger*
Stellvertretender Leiter: Privatdozent Dr. *F. v. Werdt*

# UNTERSUCHUNGEN
# ER DIE REGENERATIONSVORGÄNGE IN DER LEBER BEI KNOTIGER HYPERPLASIE

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTAT
DER
UNIVERSITÄT BASEL
VORGELEGT VON

**ARON KLOTZ**
AUS KONIN (RUSSISCH-POLEN)

BASEL
FRIEDRICH REINHARDT, UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI
1914

Von der medizinischen Fakultät der Universität Basel genehmigt auf Antrag von Privatdozent Dr. *F. v. Werdt.*

*Meiner Mutter*

*in Liebe und Dankbarkeit*

*gewidmet*

Die Regenerationsfähigkeit der menschlichen Leber im Sinne der knotigen Hyperplasie ist in der neueren Zeit durch eine ganze Reihe von Publikationen erforscht worden und damit der früher ausgesprochene Zweifel, dass das zugrunde gegangene Drüsengewebe anders als durch sekundäre Bindegewebswucherungen ersetzt werden könnte, widerlegt. Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahrzehnte begründeten die schon früher auf Grund klinischer Erfahrung aufgestellte Vermutung der Ersatzfähigkeit des Lebergewebes, und sowohl die mikroskopischen Untersuchungen der menschlichen Leber, als auch die vielfach unternommenen experimentellen Versuche an Tieren (Podwyssozki, Ponfick, Janson, Dinkler usw.) bestätigen besonders die grosse Regenerationsfähigkeit der Leber. Es wurde bald bemerkt, dass nach Untergang von Leberparenchym Ersatzwucherungen stattfinden. Dieser Untergang von Lebergewebe wurde nach verschiedenen Krankheitsprozessen beobachtet und hiebei durch genauere mikroskopische Untersuchung Regeneration der Leberzellen in Form der knotigen Hyperplasie nachgewiesen, so dass die Aetiologie dieser Veränderung eine sehr verschiedene ist. Die meisten Fälle (Marchand, Meder, Barbacci usw.) wurden in Anschluss an akute gelbe Leberatrophie beschrieben. Nachher kamen auch andere Krankheitsprozesse in Betracht. So berichtete Kretz über einen vollen Umbau der Leber in knotige Hyperplasie bei Cirrhosis hepatis und Yamagiva (Fall III) einen solchen bei Stauungsatrophie der Leber. Yamasaki erklärte sich die Ursache der Schädigung, respektive Zerstörung des Leberparenchyms in seinem Falle durch eine nicht näher bekannte Noxe, die wahrscheinlich septischer Natur ist. In der letzten Zeit berichtete Wegerle (Fall I) über subakute gelbe Leberatrophie mit reparativer Wucherung des Parenchyms und beginnender Cirrhose auf tuberkulöser Grundlage.

Den in der Literatur schon beschriebenen Fällen füge ich einen weiteren hinzu, der insofern interessant ist, dass er, ohne klinisch sich zu manifestieren, zufällig zur Sektion kam, wobei sich das Bild einer ausgesprochenen knotigen Hyperplasie der Leber zeigte.

*Anamnese:*

C. J., 16 Jahre alt, Maurerlehrling aus Basel, wurde am 12. XI. 1912, als er auf dem Gerüste beschäftigt war und einen heruntergefallenen Hammer holen wollte, von der sich dort befindlichen Transmission erfasst und mehrere Male gegen die Wand gedrückt, sobald die Welle eine neue Wendung machte. Patient brach dabei beide Oberschenkel sowie verschiedene Rippen und hatte eine grosse Kopfwunde. Er wurde auf die chirurgische Klinik (Prof. de Quervain) transportiert. Aus der Familienanamnese ergibt sich, dass die Eltern des Patienten sowohl als auch seine fünf Geschwister gesund waren. Auch Patient selber war früher nie krank. Die Mutter hatte eine Frühgeburt.

*Status praesens:*

Mässig grosser Patient von gutem Ernährungszustand. Sensorium frei. Kopf, Brust und Hände mit Blut bedeckt. Ueber dem rechten Scheitelbein eine 15 cm lange, bogenförmige, glattwandige Wunde. Am rechten Augenwinkel eine 1 cm lange Wunde. Grosse Schwellung am linken oberen Augenlid mit bläulicher Verfärbung. Beidseits subkonjunktivale Exchymosen. Keine Nasen- und Ohrenblutung.

*Brust* und *Herz* normal, Töne rein. Aktion sehr rasch, 140.

*Lungen* zeigen normale Grenzen, überall lauter Schall mit Vesiculäratmen. Rechte Thoraxseite unten eingedrückt. Nirgends Crepitation hörbar.

*Abdomen* überall etwas gespannt. Ueberall Darmschall. Nirgends druckempfindlich.

*Leberdämpfung* nicht vergrössert.

*Milz* ebenfalls nicht vergrössert.

*Untere Extremitäten:* Femuren beiderseits oberhalb der Condylen gebrochen. Links Subluxationsstellung der Tibia nach

der Seite. Trotz Darreichung von physiologischer Kochsalzlösung und von Excitantien wird der Puls immer schlechter und Patient kam am selben Tage ad exitum.

*Klinische Diagnose* lautet: Kopfwunde, Thoraxcompression. Doppelseitige Oberschenkelfraktur, Fettembolie (?).

Die von Herrn Professor Hedinger unternommene Sektion (Sektionsprotokoll No. 663 1912) ergab folgendes: Grosser, kräftiger Körper mit gut ausgebildeter Starre. Livores reichlich, dunkel. Schädel: rechte Hälfte rasiert. An der vorderen Grenze des Haarwuchses beginnt eine ovaläre, frische, zum grössten Teil durch Knopfnähte vereinigte Operationswunde von ca. 13 cm Länge, aus der vorn und hinten eine Masche ragt. Kopfschwarte in der ganzen rechten Hälfte ödematös, zum Teil blutig durchsetzt. Stirnhaut mit multiplen, kleinsten Blutungen und Exkoriationen. Unmittelbar neben dem rechten äusseren Augenwinkel eine 2 cm lange frische, schräg von innen oben nach unten aussen verlaufende Wunde mit Knopfnähten. Das linke Augenlid stark blau. Conjunktiva bulbi beiderseits mit ausgedehnten frischen Blutungen. Der rechte äussere Gehörgang mit Blut verschmiert. Nasen- und Mundhöhlen ohne Besonderheiten. Zähne kräftig. Die rechte Seite der Brust zeigt teils vorn, teils in der äusseren Axillarlinie ausgedehnte, 5—10 cm breite Schürfungen. Cutis daselbst dunkelrot, zum Teil eingetrocknet. Am linken Handrücken ausgedehnte Schürfungen. An der linken Brust und am Handrücken Haut und Subcutis stark blutig durchsetzt. Am linken Oberarm aussen drei je ca. 2—3 cm grosse Schürfungen. Cutis blutig durchsetzt. Beide Oberschenkel stark verkrümmt, mit Convexität nach innen oben. Ueber dem linken Malleolus lateralis eine 5 : 2 cm grosse Schürfung. Haut über dem Sternum leicht ödematös. Fascie und die oberflächlichen Schichten des Pectoralis major über dem Sternum frisch blutig durchsetzt. In der Höhe des Ansatzes der II. Rippe Sternum quer facturiert; ein kleines Knochenfragment vorragend. Pectoralis kräftig, von guter Färbung und Transparenz. Subkutanes Fett mässig ausgebildet. Zwerchfell rechts 4., links 5. Rippe. Leberrand in der rechten Mammillarlinie am Rippenbogen, in der Mitte 9 cm unter Ende des Corpus sterni. Magen ziemlich stark gebläht. Därme von mittlerer Füllung. Appendix frei. Sowohl vor, wie hinter

dem Mesenteriolum je ein grosser Recessus; im hinteren liegt der Appendix. Serosa glatt und glänzend. In der vorderen Taenie des Colon transversum ein schlitzförmiger, 1 cm breiter Riss, der nur die Serosa trifft. Omentum majus ziemlich lang, mässig fetthaltig. Harnblase wenig gefüllt, gut contrahiert. Im kleinen Becken einige Tropfen klaren Serums. Sternum zeigt im Bereiche der Fraktur an der Rückseite starke blutige Durchsetzung. Lungen nicht retrahiert, frei. In der rechten Pleurahöhle ca. 20 ccm teils flüssiges, teils geronnenes Blut. Das Bindegewebe vor der Wirbelsäule, namentlich im oberen Teil der Brustwirbelsäule, stark blutig durchsetzt. Die Vena azygos liegt in ihrem oberen Teil in stark haemorrhagisch durchsetztem Bindegewebe. Ductus thoracicus zart. Im Mediastinum anticum eine kräftige Thymus: 10 cm lang, 5 cm breit und bis 1 cm dick. Gewicht 35 gr. Im Herzbeutel 10 ccm klaren Serums.

*Herz:* gut contrahiert. Spitze vom linken Ventrikel gebildet. Mässig subepicardiales Fett. Venöse Ostien für zwei Finger durchgängig. Im Herzen eine mittlere Menge flüssigen und geronnenen Blutes. Klappen stark blutig imbibiert, zart. Im linken Ventrikel subendocardial feinste, kleine Blutungen. Rechter Ventrikel etwas weit. Uebrige Abschnitte von normaler Weite. Foramen ovale geschlossen. Wand links 12, rechts 4 mm. Myocard auf Schnitt hellbraun, diffus leicht trüb. Trabekel und Papillarmuskeln kräftig. Links ein intraventriculärer Sehnenfaden. Aorta ascendens 5½ cm. Intima zart.

*Zunge:* mit geringem grauem Belag. Tonsilla pharyngea kleinbohnengross. Tonsillae palatinae sehr kräftig, 2 : 3 : 4 cm im Durchschnitt. Pharynx mit einer Reihe Follikel, 2—3 mm im Durchschnitt. Schleimhaut im Pharynx und Oesophagus blass.

*Schilddrüse:* etwas vergrössert, rechts: 9 : 4 : 3 cm, links: 9 : 4 : 2 cm. Auf Schnitt ist das Gewebe etwas blass, transparent. Follikel nicht deutlich erkennbar. Aorta thoracica: 4 cm breit, blutig imbibiert, zart. Larynx- und Trachealschleimhaut blutreich.

*Lungen:* von gutem Volumen und Luftgehalt. Pleuren überall glatt und glänzend. Auf Schnitt ist das Gewebe in beiden Unterlappen, namentlich links, mit multiplen, 2—3 mm grossen Blutungen durchsetzt. Sonst überall guter Luftgehalt.

Gewebe glatt und glänzend, völlig compressibel. Bronchien blutreich. Pulmonalgefässe zart, blutig imbibiert. Bronchialdrüsen klein-bohnengross, anthrakotisch. Cervicaldrüsen bohnengross, klein-bohnengross, anthrakotisch. Cervicaldrüsen bohnengross, untere anthrakotisch, in einer einzelnen kleine graue Herde. Obere Cervicaldrüsen: bohnengross, mit ausgesprochenen Keimzentren. Axillardrüsen: klein-bohnengross, blutreich.

*Milz:* 13 : 7 : 3 cm, Kapsel zart, Pulpa hellgraubraunrot, von normaler Consistenz. Follikel 1—2 mm, unscharf begrenzt. Trabekel nicht verbreitert.

*Nebennieren:* links klein, mit ziemlich fettreicher Rinde. Marksubstanz spärlich. Rechte wie die linke, nur Mark etwas spärlicher.

*Linke Niere:* mit geringer Fettkapsel. Fibröse Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche glatt, hellgraurot, mit embryonalen Furchen. Auf Schnitt Gewebe hellgraurot, transparent, von normaler Brüchigkeit. Rinde 6 mm breit. Nierenbecken: Fettgewebe reichlich. 2-3 mm grosse frische Schleimhaut-Blutungen.

*Vena cava inferior* mit wenig flüssigem und geronnenem Blut. Wand ohne Besonderheiten.

*Rechte Niere* wie links. Nierenbecken ohne Besonderheiten. Ureteren beiderseits ohne Besonderheiten.

*Magen:* mit ziemlich reichlichem, dünnflüssigem Inhalt. Schleimhaut blass. In der Regio pylorica sehr reichlich Follikel von 2 mm im Durchschnitt.

*Duodenum:* ebenso. Choledochus durchgängig. In der *Harnblase* einige Tropfen klaren Urins. Schleimhaut ohne Besonderheiten.

*Prostata* entsprechend gross. Samenblasen ohne Besonderheiten.

*Hoden und Nebenhoden* ohne Besonderheiten, blutreich.

*Aorta abdominalis* 3 cm weit. Intima zart, blutig imbibiert. Arteria mesenterica superior und Femoralarterien zart. Femoralvenen enthalten wenig flüssiges Blut.

*Pankreas:* kräftig, blass. Mesenteriale Lymphdrüsen durchwegs etwas vergrössert, bis bohnengross. Einzelne Drüsen ausgedehnt verkalkt. Retroperitonealdrüsen klein-bohnengross, mit gut entwickelten Follikeln. Schleimhaut des

*Dünndarms* von gutem Blutgehalt. Follikel in den unteren Partien reichlich, 1 mm im Durchschnitt. Peyer'sche Plaques

kräftig. Appendix blutreich, mit sehr stark entwickeltem Follikel-Apparat, 2—3 mm im Durchschnitt.

*Dickdarm:* enthält wenig geballten Kot. Schleimhaut von mittlerem Blutgehalt. Follikel mässig klein.

*Leber:* entsprechend gross, 26 : 15/13 : 8 cm. Oberfläche mit eigentümlich scheckigem Bild, etwas uneben. Man erkennt eine grosse Zahl ½—1—3—10 mm im Durchschnitt, zum Teil confluierender, mehr oder weniger scharf begrenzter, graugelber Herde, die durch graurote, netzförmig zusammenhängende ½—1 mm breite Septen von einander getrennt sind. Auf Schnitt Gewebe zäh, leicht knirschend. Normale Zeichnung überall fast völlig verwischt. An den meisten Stellen erkennt man eine grosse Zahl zum Teil isolierter, zum Teil zusammenfliessender 1 bis 2 bis 10, selten mehr mm messender, leicht prominierender, graugelblicher bis graugrünlicher, mässig transparenter Knoten, die durch meist schmale, selten bis 3—5 mm breite, eingesunkene, derbe, graurote Septen getrennt werden. In der Mitte des rechten Leberlappens ein runder, ca. 10 cm im Durchmesser messender, ziemlich scharf abgegrenzter, etwas lappiger Herd von graubräunlicher Farbe, der in ungleichmässiger Verteilung einzelne, zum Teil sternförmige, eingezogene, dunkelbraunrote Narben zeigt, in denen kleinste Inseln von Lebergewebe liegen. Der grosse Herd setzt sich zusammen aus Parenchym mit andeutungsweise acinösem Bau. Man sieht Acini von 2 : 4 mm Grösse, die schmales, dunkleres Zentrum und leicht erhabene, etwas hellere Peripherie zeigen. Einzelne solcher Acini sind durch schmale Glisson'sche Scheiden getrennt. Venae hepaticae makroskopisch ohne Besonderheiten. Im gewucherten Bindegewebe vielfach ausgedehnte frische Blutungen. Periportale Lymphdrüsen 2—3 cm gross, blutreich. Gallenblase mit einer mittleren Menge dunkler Galle. Wand ohne Besonderheiten.

*Schädeldach:* dolichocephal, mittelgross. Nähte vorhanden. Dura leicht mit dem Schädel verwachsen. Im Sinus longitudinalis superior wenig flüssiges Blut. Diploe ziemlich reichlich, gut bluthaltig. Dicke 2—3 mm. Dura von normaler Spannung, guter Transparenz und gutem Blutgehalt. Weiche Häute der Convexität etwas blass, zart. Subarachnoidale Flüssigkeit in geringer Menge. Sinus der Schädelbasis enthalten eine ge-

ringe Menge von Cruor. Weiche Häute an der Basis zart. Ebenso Arterien. Ventrikel entsprechend weit. Ependym von normaler Konsistenz. Plexus chorioideus etwas blass. Hirnsubstanz von etwas erhöhter Durchfeuchtung, etwas blass.

*Rechtes Femur* im unteren Drittel quer frakturiert. Das untere Fragment nach hinten oben 3 cm weit dislociert.

*Linkes Femur* unmittelbar über den Condyli leicht schräg frakturiert. Das untere Fragment nach innen oben verschoben.

*Augenhintergrund* ohne Besonderheiten. In der linken Orbita blutig imbibiertes Gewebe.

*Femurmark* rot. *Wirbelsäule* ohne Besonderheiten, enthält rotes Mark.

Die Wassermann'sche Reaktion konnte nicht ausgeführt werden, weil das Blut kein Serum abschied. Es wurden Meerschweinchen mit Galle und mit Leberbrei intraperitoneal und inguinal geimpft; sämtliche Versuche verliefen negativ. Nirgends Anhaltspunkte für Tuberkulose.

*Pathologisch-anatomische Diagnose:*

Fraktur beider Oberschenkel und des Sternum. Multiple Hautschürfungen. Multiple Blutungen in die Lungen, Conjunktiven, ins linke Nierenbecken und die Leber. Verkalkung der Mesenterialdrüsen. Status thymo-lymphaticus. Knotige Hyperplasie der Leber.

Im allgemeinen bietet nach den Autoren die knotig hyperplasierte Leber auf dem Sektionstisch folgendes Bild. Die Leber ist meistens (nach akuter Leberatrophie) verkleinert, manchmal aber bei längerer Dauer des regenerativen Prozesses normal und sogar vergrössert. Die Oberfläche ist meist feinhöckerig bis grossknotig, indem sich erbsen- bis kirschengrosse Knoten von rundlicher Gestalt bilden, die meist aus kleineren Vorsprüngen zusammengesetzt sind. Die Farbe der Knoten ist an der Oberfläche gelb bis rötlich-gelb. Die vertieften, aus Bindegewebe bestehenden Stellen, die sich netzförmig zwischen den Knoten verbreiten, sind meist von graurötlicher bis dunkelroter Farbe. Schärfer aber tritt die Differenz auf der Schnittfläche hervor. Die an der Oberfläche sichtbaren Knoten treten auch auf der Schnittfläche in verschiedener Grösse auf. Sie sind meist kreisrund, scharf abgegrenzt, über die Schnittfläche

etwas erhaben, von gelber bis gelblich-rötlicher Farbe. Die Läppchenbezeichnung ist nicht deutlich und die normale Struktur im allgemeinen verwischt. Das zwischen den Knoten liegende Bindegewebe ist eingesunken, von grauer bis dunkelroter Farbe.

Wie man sieht, entspricht der makroskopische Befund in unserem Falle vollkommen dem von den Autoren entworfenen Bild.

Zur Erhärtung der Diagnose, sowie zwecks genauerem Studium der mikroskopischen Veränderungen wurden aus verschiedenen Stellen der Leber Stücke entnommen und in 4% Formalin fixiert, in Alkohol nachgehärtet und hierauf in Celloidin eingebettet.

*Mikroskopische Untersuchung:*

Die zur mikroskopischen Untersuchung dienenden Schnitte vom rechten und linken Leberlappen wurden mittelst Hämalaun-Eosin, Van- Gieson und Elastin (Weigert) behandelt. Ausserdem wurden Gefrierschnitte von dem in Formalin fixierten Material angefertigt und zum Nachweis von Fett mit Sudan III, sowie zum Studium der Gitterfasern nach Bielschowsky-Maresch gefärbt.

Bei Betrachtung der Schnitte mit Lupenvergrösserung sieht man das Leberparenchym von bindegewebigen Netzen umgeben, grössere und kleinere Inseln von Lebergewebe bildend. Zum Teil handelt es sich um verbreiterte Glisson'sche Scheiden, wie man an der Anwesenheit an Gallengängen und Gefässen sehen kann, zum Teil aber um neugebildete Bindegewebsstränge, die in verschiedener Richtung das Parenchym durchsetzen. Das Lebergewebe, das makroskopisch als confluierende, mehr oder wenig scharf begrenzte Herde zu sehen war, zeigt auch mikroskopisch Knotenform mit vollständig acinösem Bau. Das vom Bindegewebe umgebene Leberparenchym lässt fast nirgends die radiäre Struktur erkennen. Meistens sehen wir kleine, 1—2 mm grosse Parenchyminseln rings vom Bindegewebe umgeben, zum Teil mit einem exzentrisch gelegenen, wohl der Vena centralis entsprechendem Gefäss, zum Teil auch ohne ein solches. An anderen Stellen ist das Lebergewebe in Form grosser, fast kreisrunder Parenchymfelder angeordnet, in welchen die Leber-

zellbalken anscheinend ziemlich unregelmässig verlaufen, und nur hie und da Andeutung von radiärer Anordnung um ein Gefäss zeigen. Auch diese grossen Parenchymfelder sind vom Bindegewebe derart umgeben, dass sie vielfach den Eindruck adenomartiger Knoten hervorrufen. Stellenweise sieht man bräunliche Herde mit fein-netzförmiger Zeichnung, meistens in der Peripherie von Parenchyminseln. Bei stärkerer Vergrösserung zeigt das internoduläre Bindegewebe eine ziemlich grosse Anhäufung kleiner Rundzellen, die besonders in der Umgebung der Gallenwege, Gefässe und auch in kleinen Septen zu sehen sind. Die Kerne sind klein, das Protoplasma nicht sichtbar. Es handelt sich also durchwegs um Lymphocyten. Bei Beobachtung des Bindegewebes sieht man eine grössere Anzahl ring- und schlauchförmiger Gänge, aus kubischen, hellen Epithelzellen gebildet, mit Membrana propria, die also Gallengänge sind und die infolge der intensiveren Kernfärbung gegen die Umgebung deutlich hervortreten. Sie sind bald längs, bald quer, bald schräg getroffen. Die grösseren Gallengänge zeigen ein hohes Cylinderepithel mit basal stehendem Kern. Hie und da sieht man, dass neugebildete Gallengänge zwischen die benachbarten Leberzellbalken hineinbrechen, die ihnen dann äusserst dicht anliegen und meist nur durch eine sehr zarte Bindegewebsmembran von ihnen getrennt sind. Hie und da ist auch diese Membran nicht mehr erkennbar, und den neugebildeten Gallengängen liegen die Leberzellbalken unmittelbar an. In den Bindegewebsstreifen sind kleine Pfortaderäste und Aeste der Arteria hepatica von Gallengängen begleitet zu sehen.

Die makroskopisch beschriebenen gelben Knoten zeigen einen gleichmässigen Aufbau aus gut erhaltenen Zellen. Die Zellen bilden Bälkchen, welche überall durch Blutcapillaren von einander getrennt sind. Eine Vena centralis, von der die Leberzellbalken in radiärer Strahlung gegen die Peripherie verlaufen, ist meistens nicht sichtbar. Die Leberzellbalken sind unregelmässig angeordnet, zeigen vielfach einen gewundenen Verlauf und oft ausgesprochen netzförmige Anordnung und bilden anstatt der normalen Acini rundliche Knoten von sehr verschiedener Grösse, wie wir schon bei der Lupenvergrösserung gesehen haben. Nur selten findet man in den mittleren Teilen eines Knotens ein erweitertes Gefäss, welches der Vena cen-

tralis entsprechen würde, zu der die Leberzellbalken in radiärer Richtung verlaufen, so dass hier Bilder entstehen, die dem normalen Aufbau äusserst nahe kommen. An einzelnen Teilen, besonders an der Peripherie sind die Blutcapillaren sehr stark erweitert, die Leberzellbalken dadurch sehr verschmälert, so dass hier ein fast cavernöses Gewebe entsteht. In den übrigen Partien sind die Zellen von entsprechender Grösse, der Kern ist bläschenförmig, nur mässig chromatinreich. Mitosen sind nirgends nachzuweisen.

Hie und da sehen wir von der Peripherie her das Bindegewebe eindringen, so dass die Parenchyminseln zersprengt werden und die Leberzellen in kleinen, nur 2—3 Zellen enthaltenden Gruppen im Bindegewebe zerstreut liegen. In den Capillaren zwischen den Leberzellbalken, sowie auch in den Bindegewebssepten findet sich eine grosse Zahl gelappt-kerniger Leukocyten. In einzelnen grossen Septen finden sich ausgedehnte Blutungen, die sich mitunter auch zwischen die peripheren Teile der Parenchyminseln erstrecken. An diesen Teilen sind die Leberzellen vielfach mit dunkelbraunen, ziemlich grobscholligen Pigment beladen. Man sieht hie und da an die Leberzellen innig angelagert Häufchen kleiner Zellen mit dem gleichen Kern wie die Leberzellen und einem kleinen Protoplasmaleib, die Aehnlichkeit haben mit den Zellen der neugebildeten Gallengänge. Mitunter sind diese Zellen auch deutlich in zwei Reihen angeordnet, die zwischen sich ein schmales Lumen erkennen lassen. Am Ende der Schläuche sitzen, den kleinen kubischen Zellen mit hellem Epithel etwas grössere Zellen mit blaurotem Epithel auf, die sich nur mehr durch ihre geringe Grösse von Leberzellen unterscheiden. Diesen liegen dann typische Leberzellen unmittelbar an.

Fett findet sich nur in sehr geringer Menge in Form feinster Tröpfchen in einzelnen Parenchyminseln. Die Kupffer'schen Sternzellen, die meist durch ihre Grösse ziemlich deutlich hervortreten, zeigen einen dunkel gefärbten Kern, helles Protoplasma und nirgends Fett.

Bei der Bielschowsky-Maresch'schen Silberimprägnation erscheinen die Gitterfasern, besonders in den knotigen Partien, auffallend dick, liegen dicht nebeneinander und sind im allgemeinen vermehrt, zeigen aber die gewohnte Beziehung zu den

Leberzellbalken respektive Blutcapillaren. Nur die Leberzellen, welche unmittelbar den neugebildeten Gallengängen anliegen, sind nicht von Gitterfasern umgeben.

Nach unserem makro- und mikroskopischen Befunde scheint es ziemlich klar zu sein, dass unser Fall unter diejenigen sich einreihen lässt, die als knotige Hyperplasie der Leber von den Autoren schon mehrfach in der Literatur beschrieben wurden.

Im folgenden wollen wir uns mit der Frage beschäftigen, wie weit die derzeit herrschenden Ansichten über die Regeneration des Leberparenchyms durch unsere Befunde gestützt werden. Bevor wir aber auf den Kernpunkt der Frage eingehen, wollen wir einen kurzen Rückblick auf die wichtigsten Arbeiten über die Regeneration der menschlichen und tierischen Leber werfen, wobei wir uns vorzüglich auf die von Marchand, Meder und Hess publizierten Arbeiten berufen.

*I. Die Regenerationsvorgänge der tierischen Leber.*

Bei den experimentellen Arbeiten, die Podwyssozki mit Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten und Katzen unternahm, zeigte sich, dass die Versuchstiere in regeneratorischer Beziehung sich verschieden verhalten haben. Es ergab sich nämlich, dass bei Meerschweinchen und Kaninchen Wucherung der Gallengänge, bei Ratten und Katzen eine solche der Leberzellen im Vordergrund steht. Neben dieser Vermehrung der Leberzellen findet aber auch bei Ratte und Katze eine Wucherung der Gallengänge statt. Für die Umwandlung der Gallenepithelien nimmt Podwyssozki zwei Möglichkeiten an, nämlich eine unmittelbare Umwandlung zu Leberzellen und ein eigenartiges Zusammenfliessen der Gallengangsepithelien zu riesenzellähnlichen Konglomeraten, die sich zu Leberzellen differenzieren. Canalis hat keine Umwandlung der Gallengangsepithelien zu Leberzellen, wohl aber eine Proliferation der Gallengänge beobachtet. Hockhaus, Canot und Cornil haben bei ihren Versuchen (Erfrieren, Verletzung der Leber bei verschiedenen Tieren) nur geringe Regenerationserscheinungen der Leberzellen im Anfangsstadium gesehen. Bei den Versuchen an Kaninchen von Ponfick und von Meister, der bei Hunden und Katzen nach Entfernung von ¾ der Leber sie vollständig regenerieren sah, handelte es sich eher um vica-

rierende Wucherungen der Leberzellen, als um eigentliche Regenerationserscheinungen. De Bary, der an Hunden experimentierte, konnte nachweisen, dass die Verwundungen der Leber durch Narbenbildung heilen, wobei neben den Degenerationserscheinungen eine Neubildung von Bindegewebe und Gallengängen stattfindet. Die letzteren gehen entweder zugrunde, oder ihre Epithelien erfahren eine Umwandlung zu Leberzellen ähnlichen Elementen. Janson sah bei Kaninchen nach Unterbindung der Arteria hepatica in den degenerierten Leberpartien eine starke Wucherung der Gallengänge und ausserdem mit Leberzellkomplexen im Zusammenhang stehende «Pseudogallengänge» und Gallengangsenden, die er jedoch als Reihen atrophischer Leberzellen ansieht. Porcile beobachtete bei seinen Versuchen mit Kaninchen, denen er Terpentinöl in die Leber einspritzte, nach 56 Stunden an den übrig gebliebenen Gallengängen Proliferationsvorgänge im Sinne der Umwandlung der Gallengangsepithelien in Leberzellen. Zu anderen Resultaten kommt Ribbert, der schon am zweiten Tage der Injektion verschiedener Substanzen in die Vena portae vereinzelte Mitosen der Leberzellen am Rande der durch die Injektion entstehenden Nekrosen nachgewiesen hat und somit eine Neubildung der Leberzellen aus den erhaltenen Leberzellen annimmt. Fischler, der experimentell Cirrhosen erzeugte, glaubte Bilder zu sehen, die er als Umwandlung der Leberzellen in «Gallengangscapillaren» deutet. Hayami, der Terpentinöl und Phosphor Kaninchen und Meerschweinchen injicierte, konnte abgesehen vom Bindegewebe regeneratorische Wucherungen weder an den Leberzellen noch an den Gallengängen sehen. Er fand zwar eine Proliferation der Gallengänge, weist aber auf den Zusammenhang derselben mit den präexistierenden Gallengängen hin. Carraro beobachtete eine Regeneration, die nur von den Leberzellen ausging, nie aber eine Umwandlung der Gallengangsepithelien zu Leberzellen. Ausserdem findet er aber auch im gewucherten Bindegewebe Proliferation der Gallengänge und Stränge von neugebildeten Leberzellen. Die neugebildeten Gallengänge sollen die Sekretionsgänge des neugewucherten Parenchyms bilden. Dinkler berichtet über das Verhalten der Leber bei chronischer Phosphorvergiftung bei Kaninchen, wo sich neben der

interstitiellen Wucherung des Gewebes Zellschläuche fanden (wie bei akuter gelber Leberatrophie), deren Zusammenhang mit den interlobulären Gallengängen durch Injektion nachgewiesen werden konnte. Er fand bei einem Kaninchen nach achttägigem Gebrauch von Phosphor über den ganzen Acinus verbreitete indirekte Teilung der Leberzellen. In der letzten Zeit unternahm T. Ogata zahlreiche Tierversuche über Cirrhose und Pathogenese des Ikterus und sah besonders bei Ratten nach Verschluss des Ductus choledochus eine frühzeitige interlobuläre Gallengangswucherung. Dieselbe erklärt er als einen durch den Reiz der gestauten Galle hervorgerufenen, selbständigen und nicht als einen regenerativen Vorgang, weil die pathologischen Veränderungen des Leberparenchyms im Vergleich zu dieser Neubildung nicht so deutlich ausgeprägt waren, obgleich er selbst eine allmähliche Umwandlung der gewucherten Gallenkanälchen in typisches Lebergewebe in einigen Fällen nicht leugnen konnte. Bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden soll diese Wucherung hauptsächlich interlobulär stattfinden. Er wies nach, dass selbst die interlobuläre Neubildung nur von präexistierenden Gallengängen, niemals von Leberzellen aus stattfinde. Am besten gelang ihm der Nachweis hievon bei Ratten. Bei Ikterogenvergiftung hat er der Gallengangs- und Bindegewebswucherung, die meist auf dem Bereich nekrotischer Partien beschränkt ist, eine sekundäre Bedeutung zugeschrieben.

Wie also aus den angeführten Untersuchungen hervorgeht, stehen sich im grossen und ganzen vier Anschauungen einander gegenüber: Eine Gruppe von Autoren — Carraro, Ribbert — glaubte, dass eine Regeneration nur von Leberzellen, eine andere — Podwyssozki, Porcile, Janson, De Bary und Ogata —, dass eine solche nur von Gallengängen ausgeht. Dinkler nimmt eine Neubildung von Leberzellen und Gallengängen an und zuletzt Fischler eine Umwandlung der Leberzellen in Gallengänge.

*II. Die Regeneration der menschlichen Leber* im Sinne der knotigen Hyperplasie, die am häufigsten bei akuter gelber Atrophie und bei Cirrhose schon längstens beobachtet wurde, hat, obwohl sie in der letzteren Zeit gründlicher studiert wurde,

ähnlich wie bei den experimentellen Versuchen zu keinen endgültigen Resultaten geführt und seit den grundlegenden Arbeiten von Marchand und Meder keine wesentlichen Fortschritte gemacht.

Die erste Beobachtung stammt aus dem Jahre 1868 von Waldeyer, der bei akuter gelber Leberatrophie im gewucherten interlobulären Bindegewebe blind endende Seitensprossen der capillaren Gallengänge fand. Um dieselbe Zeit fand Klebs bei der «roten Atrophie» eigentümliche Zellschläuche, die Aehnlichkeit mit den Gallengangsepithelien zeigten. Er hielt sie jedoch für Reste von Leberzellbalken, die im Bindegewebe stehen geblieben sind. Zenker fand in sehr zellreichem, neugebildetem Bindegewebe zerstreut die Drüsenschläuchen ähnlichen Zellenzüge Waldeyers. In manchen Fällen soll es zu einer Zellneubildung von den erhaltenen Gallengangsepithelien gekommen sein, die zur Bildung neuer wirklicher Leberzellbalken führten. Von Winiwarter fand Bilder, die auf Kernwucherung und Teilung der Leberzellen deuten. Thierfelder und Perls wiederum fanden ausschliessliche Epithelregenerationen als Zellschläuche, also neugebildete Gallengänge. Eppinger, der eine ganz andere Meinung über die Zellschläuche vertritt, beschreibt sie als Schläuche von Zellen, die der Grösse nach nicht ganz gleich sind, zumeist Spindelform besitzen, höchst fein konturiert sind, mit granuliertem Protoplasma und meistens mit deutlich wahrnehmbaren Kernen versehen sind. Die Gebilde sieht Eppinger als Bindegewebswucherungen an. Derselben Meinung ist auch Hlava, der in seiner Arbeit zwar im Bindegewebe eine grosse Menge von schlauchartigen Bildungen findet, aber ihre Wucherung und Vermehrung nicht zugeben will. Seine sowohl wie Eppingers Ansichten haben keinen Anklang gefunden. Lewitsky und Brodowsky berichten über einen Fall, wobei sie wiederum die Ansicht vertreten, dass schlauchartige Komplexe durch Wucherung der Gallengänge entstehen. Sie finden vielfach verästelte Schläuche mit kolbigen Enden, die miteinander anastomisieren und stellenweise sich bis in die zentralen Teile der Läppchen erstrecken. Die Epithelien zeigen vielfach unregelmässige, selbst Spindelform; ziemlich häufig fanden sich schmale Gallengänge mit flachem Epithel, «das

sehr deutlich proliferierte». Van Haren Noman sah nur im gewucherten interlobulären Bindegewebe die zum Teil verästelten, zum Teil an ihren Enden kolbig verdichteten Zellschläuche. Die unregelmässige Form und Anordnung der Zellen lässt ihn die Ansicht aussprechen, dass es durch Wucherung veränderte und vermehrte Gallengänge seien. Sichere Zeichen einer Zellteilung fand er nicht. Eine sorgfältige mikroskopische Beschreibung enthält die von Hirschberg publizierte Arbeit über drei Fälle von akuter gelber Leberatrophie. In den verbreiteten Bindegewebszügen mit reichlicher Anhäufung von teils lymphoiden, teils Bindegewebszellen, zeigten sich die Gallengänge erheblich vermehrt, von normaler Form oder verzweigt und an den Enden kolbig verdickt, in deutlicher Wucherung. Vielfach bildeten sie auch ganz unregelmässige Schläuche. Hirschberg ist es einige Male gelungen, «den Uebergang von kleinsten Gallencapillaren» — wahrscheinlich interlobulären Gallengängen — in Leberzellenschläuche deutlich und sicher nachzuweisen. Zu wesentlich anderen Resultaten, wie die bisherigen Autoren, kamen Mc. Phredan und Mac-Callum in dem von ihnen publizierten Fall der akuten Leberatrophie. In den beschriebenen gelben Partien fanden sie zahlreiche Kernteilungsfiguren. Mit Epithel ausgekleidete Gallengänge sahen sie zahlreich in den interlobulären Räumen und in den Acini selbst. Sie nehmen aber keine Wucherung der Gallengänge an, sondern ein Zusammenrücken derselben durch Collaps des Gewebes. Die auffallende Grösse der Zellen erklären die Autoren dadurch, dass diese Epithelien ebenso wie die Endothelien der Gefässe durch Aufnahme des Leberzelldetritus an Grösse zugenommen haben. Das soll auch Grund der feinen Körnelung ihres Protoplasma, des Chromatinreichtums und der Unregelmässigkeit ihrer Kerne sein. Diese angeblich gequollenen Endothelzellen sind nach Marchand wohl nichts anderes als junge Leberzellen, da, wie die Autoren selbst erwähnen, sie eine Aehnlichkeit mit den Leberzellen haben. Die Verwechslung soll wohl davon rühren, dass die neugebildeten Zellen oft zwischen den Leberzellbalken und der schwer sichtbaren Capillarwand liegen. Meder glaubt, dass die erhaltenen Leberzellen an Zahl und Grösse zunehmen — eine Art vikarierender Hypertrophie. «Im grossen und ganzen

erscheint jedoch diese Art der Neubildung des Leberparenchyms nach akuter Leberatrophie von untergeordneter Bedeutung zu sein gegenüber der Neubildung von den Gallengängen aus.» «Den Ausgangspunkt dieser Wucherung bilden zweifellos die mit kubischem Epithel ausgekleideten interlobulären Gallengänge.» Er hat in seinem ersten Fall deutlich Kernteilungsfiguren in einem wuchernden Gallengange gesehen. In den von Marchand publizierten Fällen von multipler knotiger Hyperplasie unterscheidet er selbst drei Arten von Lebersubstanzneubildung: 1. Hyperplystische Wucherung grösserer, erhalten gebliebener Reste von Drüsenparenchym. 2. Wucherung isolierter Leberzellreste im Bereiche des stärkeren Zerfalles. 3. Wucherung der interacinösen Gallengänge, welche sich im Verein mit letzteren zu neuen Leberzellschläuchen umbilden. Die Befunde von Marchand und Meder bestätigte später Stroebe. Er sah auch zahlreiche Mitosen und fand, dass in der frühesten Zeit der Krankheit (ca. 7 Tage) noch kein Uebergang von Gallengangsepithel zu Leberzellen stattfinde.

Ibrahim betont, dass das neue Lebergewebe besonders dadurch charakterisiert ist, dass es sich am Orte des stärksten Zerfalles findet und ausserdem durch breite Bindegewebszüge von den nekrotischen Leberzellen getrennt ist. Die genauen Untersuchungen über die Zeit, in welcher die menschliche Leber Zeichen der Regeneration nachweist, stammen von Hess und Heile.

Heile fand am zehnten Tage nach einem Trauma einen anämisch-nekrotischen Infarkt mit lebhaften Regenerationen des Parenchyms nicht nur in der nächsten Umgebung, sondern auch in den entsprechenden Partien. Er fand mitotische und amitotische Kernteilung. K. Hess hatte dieselben Befunde, nur konnte er keine Mitosen nachweisen. Zu anderen Resultaten, wie die bisherigen Autoren, kam Barbacci. In seinem Falle nahm er an auf Grund seiner Befunde, dass es sich um eine akute gelbe Leberatrophie mit Ausgang in knotige Hyperplasie im Sinne Marchand's handelte. Er fand im internodulären Gewebe zahlreiche neugebildete Gallenkanälchen, daneben normale Gallengänge und zuletzt auch solche, die zwischen beiden stehen. Nachher glaubt er einen Zusammen-

hang von Parenchymresten und Gallenkanälchen zu sehen, wodurch er zu der Annahme geführt wurde, dass die letzteren sich aus den Parenchymresten bilden. Der Umstand, dass er keine Mitosen in den Gängen findet, lässt ihn annehmen, dass diese nicht in Proliferation begriffen sind. Die oben erwähnten Dinkler'schen Befunde, bei welchen die in die grösseren periportalen Gänge injizierte blaue Masse sich auch in den vermehrten kleinen Gallengängen mit Epithelzellen fand, sprechen gegen die Befunde Barbacci''s. Auch das Fehlen der Mitosen, das, wie Barbacci annimmt, für Uebergang der Epithelzellen in Gallengangsepithelien spricht, sind durch Yamasaki für nicht richtig gehalten worden. Eine von Hess ausgesprochene Anschauung besagt, dass die vollständige Wiederherstellung des zerstörten Leberparenchyms nicht von den wuchernden Gallengängen allein ausgehen kann, ebenso auch nicht von den gewucherten Leberzellresten aus. Zur Neubildung von Lebersubstanz in typischer Anordnung gehört Wucherung von Leberzellen in bälkchenartiger Form und eine Neubildung von Ausführungsgängen, die mit jenen in Verbindung treten. Die neugebildeten Zellen der Gänge gehen aber ohne Grenze in das Lebergewebe über und sind ihrer Herkunft nach nicht zu unterscheiden. Adler hat bei einem Fall eine deutliche Gallengangsneubildung und eine leberzellähnliche Umwandlung der Epithelzellen am Ende des Gallenganges beobachtet, konnte aber eine vollkommen reife Leberzelle an solchen Stellen nie nachweisen und sprach die Meinung aus, dass diese Umwandlung noch sehr fraglich sei. Er erklärte seinen Befund damit, dass die ausgewachsenen Zellen sofort nach erlangter Reife durch eine für die Leberzellen spezifische, für den Gallengang indifferente Noxe der Nekrose verfielen. Im Falle Kimura zeigten die alten und neugebildeten Leberzellen immer ganz deutliche Unterschiede, und es konnte eine solche neugebildete und dann wieder degenerierte Zelle am Ende eines Gallenganges nie nachgewiesen werden. Huebschmann berichtet über einige Fälle von Leberregeneration bei Infektionskrankheiten. Die Leber war bei Typhus (3 Fälle) gross, zeigte leichte entzündliche Infiltration der Interstitien, reichlich miliare Nekrosen, Pigmentierungen des Parenchyms, ferner degenerative Veränderungen. In allen drei Fällen fand

er regeneratorische Vorgänge der Leberzellen in Form von Mitosen in den mittleren Läppchenpartien. In einem Fall waren noch tripolare Mitosen zu konstatieren. In einem rasch verlaufenden Pockenfall bei einem vierzehnjährigen Kinde zeigten sich die Regenerationserscheinungen der Leber in Form von gut abgrenzbaren Zellgruppen der Läppchenperipherien; diese Zellgruppen enthielten Mitosen, sprossten in die Interstitien hinein und bildeten dort Zellbalken, ohne mit den Gallengängen in Beziehung zu treten. Dies lässt ihn die Ansicht vertreten, dass die Leberzellen zu Gallengängen aussprossen.

Um den Beitrag zur Regeneration der menschlichen Leber zu vervollständigen, wären noch einige Arbeiten hervorzuheben, bei denen eine Lebercirrhose als Ursache gefunden wurde.

Melchior publizierte eine Arbeit über alkoholische hypertrophische Lebercirrhose und nachher folgende Regenerationserscheinungen, die sich als allmähliche Gestaltsveränderung der Gallengangsepithelien zu Leberzellen bezeichnen lassen. Ein Teil des neugebildeten Parenchyms ist nach seiner Ansicht von den gewucherten Gallengängen, ein anderer durch Proliferation der gebliebenen Leberreste entstanden. In seiner Arbeit über «Nekrose des Leberparenchyms bei syphilitischer Hepatitis» ist nur eine starke Wucherung der Gallengänge vorhanden, die Umwandlung aber solcher zu Leberzellen ist nicht ausgesprochen.

Schlichhorst und Bingel konnten bei den Untersuchungen über Lebercirrhose im kindlichen und jugendlichen Alter deutlich Uebergänge von den Gallengängen zu Leberzellen sehen. «Ueber Beziehungen neugebildeter Gallengänge zu Leberzellen bei intraacinöser Lebercirrhose» sagt Doenz, dass nach raschem Untergang der Leberzellen die Gallengangswucherung nicht nachgehen kann, so dass die weiter wuchernden Gänge ihren funktionellen Wert als Ausführungsgänge verlieren und die Fähigkeit erhalten, sich in Leberparenchym umzuwandeln. Was die Rochs'schen Befunde bei Lebercirrhose betrifft, so will er gar keine Gallengangswucherung, sondern immer nur gallengangsähnliche Schläuche gesehen haben und erklärt sich mit Orth als «entdifferenzierte, atrophische» Leberzellbalken, die mit den atrophischen Harnkanälchen in der Umgebung der anämisch-nekrotischen Infarkte

der Niere auf eine Stufe zu stellen wären. Sehr auffallend ist, dass er keine Gallengangsneubildung im portalen Bindegewebe erwähnt, die bei Cirrhose tatsächlich immer nachgewiesen ist. Milner erforschte sehr eingehend die Regeneration des Leberparenchyms und die Bedeutung der Gallengangs- und Bindegewebsneubildung bei menschlicher Lebercirrhose, subakuter Leberatrophie usw. mit Berücksichtigung der Tierexperimente. Er sah zahlreiche «bile-duct-like»-Strukturen im Bindegewebe aller Lebern, deren Parenchym herdweise untergegangen ist. Vor kurzem teilte Yaoita einen Fall mit, bei dem die Krankheit klinisch als atrophische Lebercirrhose imponierte, pathologisch-anatomisch aber als subakute gelbe Leberatrophie sich herausstellte, mit vorausgegangenen, sehr oft sich wiederholenden Malariaanfällen. Derselbe war noch kompliziert mit Beriberi und dauerte 7 Monate. Interessant ist auch der von Wegerle beschriebene Fall (I) bei einem vierjährigen Kind, der einzig in der Literatur dasteht, weil es sich um subakute gelbe Leberatrophie mit reparativer Wucherung des Parenchyms und beginnender Cirrhose auf tuberkulöser Grundlage handelt. Das Regenerationsbestreben der Zellen kennzeichnet sich in seinem Fall in einer Hypertrophie des Protoplasmas und starker amitotischer Teilung der Kerne. Obwohl er einen direkten Uebergang der Gallengänge nicht nachweisen konnte, nimmt er doch eine solche Möglichkeit an, da, wie er selbst sagt, «an vielen Stellen Gallengänge auffallend dicht an die Leberzellbalken oder um sie herum gewachsen sind und ihre Zellen einen mehr leberzellartigen Charakter haben». Im Falle II fand Wegerle nach akuter Leberatrophie an einigen Stellen kompensatorische Hypertrophie, wo Mitosen nachzuweisen waren.

Die Ansichten über den Teilungsmodus gehen überhaupt in den bisherigen Mitteilungen sehr auseinander. Meder hat nur sehr wenig Mitosen aufgefunden, was er dem Umstand zuschrieb, dass das Material, welches er untersuchte, erst längere Zeit nach der Sektion fixiert wurde. Janson sah bei seinen oben erwähnten experimentellen Untersuchungen nach Unterbindung der Leberarterie oder der Pfortader nur sehr wenige Mitosen in neugebildeten Leberzellen, dagegen zahlreiche in Gallengangs- und Bindegewebszellen. Ribbert

hat schon am 2. Tage einige vereinzelte Mitosen der Leberzellen am Rande der Nekrose nachgewiesen. Kimura konnte in den Leberzellen sowohl die mitotischen Figuren in verschiedenen Stadien der Karyokinese, als auch die Bilder der direkten Kernteilung nachweisen. Er meint, dass an den stark gewucherten Gallengängen man viel seltener mitotische Teilung nachweisen kann. Ziemlich häufig findet man aber direkte Teilungsvorgänge, Zwillingskerne etc. . . Dem Auftreten der Kernteilungsfiguren sei an sich keine Bedeutung beizumessen, jedoch ist ihr Vorhandensein ein sicherer Beweis für den Ablauf von regeneratorischen Prozessen im Bereiche der knotigen Inseln, worauf schon Meder hinwies.

Um sich ein Urteil über die grössere oder geringere Wahrscheinlichkeit der verschiedenen eben vorgetragenen Ansichten über die Regenerationsvorgänge der Leber zu bilden, ist es vor allem nötig, sich über die foetale Entwicklung der Leber zu orientieren.

Nach Maurer und Broman sondert sich bei sämtlichen Wirbeltieren frühzeitig die entodermale Leberanlage in eine (teilweise) kaudale, mit Lumen versehene Partie, die sogenannte Pars cystica, und eine kompakte, kraniale, die sogenannte Pars hepatica. Aus der ersten entsteht die Schleimhaut der Gallenblase, der Ductus cysticus, hepaticus und choledochus communis. Die anfangs kompakte Pars hepatica wird durch entsprechendes Mesenchym, das Zweige der beiden Venae omphalomesentericae enthält, in ein Netzwerk von relativ dicken, soliden Leberzellbalken zerteilt. In der vierten Embryonalwoche bekommen schon diese primären Leberzellbalken je ein Lumen. Zu dieser Zeit besteht also das Leberparenchym aus einem Netzwerk hohler Epithelschläuche, das sich mit dem gefässhaltigen Mesenchymnetz durchdringt.

Indem sich die beiden Netzwerke gegenseitig verzweigend immer feiner aufteilen, werden die zuerst dicken Leberschläuche in sekundäre Leberzellbälkchen zerteilt. Die zuerst gebildeten hohlen Leberschläuche verlaufen mit den Pfortaderästchen zusammen und bilden sich später zu den grossen Ausführungsgängen der Gallencapillaren, also den kleineren Aesten des Ductus hepaticus aus. Die embryonalen Gallencapillaren, die durch Verlängerung des Gallenganglumens in Leberzellbälkchen hin-

ein entstehen, zeichnen sich dadurch aus, dass sie im Querschnitt von wenigstens 3—4 Zellen gebildet werden, das heisst wie gewöhnliche Drüsenquerschnitte aussehen. Anders verhält es sich mit den zuletzt gebildeten, definitiven Gallencapillaren, die im Querschnitt ihr Lumen nur von 2 Leberzellen begrenzen.

Die von den Embryologen ermittelten Tatsachen wurden bereits von verschiedenen Autoren in Analogie zu den postfoetalen Regenerationsvorgängen gebracht.

Nach Marchand nimmt die Leber im Bezug auf die Regeneration als Analogon der ersten Entwicklung insofern eine Ausnahmestellung, da die Sonderung der 3 Keimblätter nicht vollständig die Histogenese bestimmt, sondern die Weiterdifferenzierung der Gewebsteile noch später vor sich geht. Dass bei der Regeneration einmal differenzierter Gallengangsepithelien eine höhere Differentierung zu Leberzellen stattfindet, scheint Ribbert unwahrscheinlich.

Nach Schaper und Cohen, die mit Marchand einig sind, führen ferner noch aus, dass je höher eine Zelle differenziert ist, sie um so weniger geeignet ist, regeneratorisch tätig zu sein. Bei vielen Organen hört die proliferatorische Tätigkeit mit der abgeschlossenen normalen Entwicklung auf und kann auch nicht durch Reize zu neuer Tätigkeit angeregt werden. Bei anderen jedoch können sich die Zellen durch Karyokinese lebhaft an der Regeneration beteiligen. Während nun die Leberzellen selbst nur dazu befähigt sind, «Abkömmlinge ihrer Art zu erzeugen, die nicht befähigt sind zu weiterer organisierter Ausgestaltung des Regenerats», findet nach Schaper und Cohen «eine wirkliche Regeneration von typisch organisiertem Drüsengewebe ausschliesslich von den Epithelien der früheren Ausführungsgänge aus statt und zwar durch Auswachsen neuer schlauchförmiger Drüsengänge, aus denen sich weiterhin neue Gangsysteme und sekretorische Endabschnitte differenzieren können».

Die «Schaltstücke» sollen nach ihnen der Prädilektionsort für den Ausgang typischer Drüsenregenerationen sein, die schon ihrer morphologischen Erscheinung nach als das am niedrigsten differenzierte Zellmaterial erscheinen. Diesen sind auch in der

Leber die mit kubischem Epithel ausgekleideten interstitiellen Gallengänge gleich zu setzen.

Es scheint daher nach den obigen Ergebnissen die Behauptung von Hess richtig zu sein, der sagt: «dass sich die Epithelien von Sprossen, welche von den interstitiellen Gallengängen ausgehen, in sezernierende Leberzellen umwandeln können.»

Im grossen und ganzen sind also auch betreffs der Regeneration der menschlichen Leber dieselben Ansichten vertreten, wie sie oben bei den experimentellen Versuchen an Tieren geschildert wurden. Mit Sicherheit geht daraus hervor, dass nach Ansicht der meisten Autoren die Regeneration nicht von den Leberzellresten allein ausgeht, wie Carraro und Ribbert nach ihren experimentellen Versuchen glauben, sondern meist gleichzeitig von Gallengängen und Leberzellresten. Diese Anschauung (Marchand, Hess, Melchior, Wegerle u. a.), sowie die, welche annimmt, dass die Regeneration von den neugebildeten Gallengängen allein, oder doch hauptsächlich von ihnen ausgeht (Lewitzky und Brodowsky, Van Haren Noman, Hirschberg, Meder u. a.) sind die weitaus überwiegenden in der Literatur. Die anderen Ansichten, wie die von Barbacci und Fischler, dass eine Umwandlung von Leberzellen in Gallengänge stattfindet, also gewissermassen eine Rückdifferenzierung, sowie die Annahme einer hyperplastischen Wucherung grösserer, erhalten gebliebener Reste von Leberzellen gemeinsam mit der Regeneration aus den neugebildeten Gallengängen und Leberzellresten haben ebenfalls viele Anhänger gefunden (Meder, Marchand, Stroebe usw.). Sehr unwahrscheinlich klingt die Annahme Eppingers und Hlava's, dass Zellschläuche (höchst wahrscheinlich neugebildete Gallengänge) Bindegewebswucherungen sind. Sie ist wohl heute so ziemlich verlassen.

Eine Erklärung für die Verschiedenheit der Untersuchungsresultate, wie sie in der vorhergehenden Literaturübersicht zutage tritt, könnte vielleicht in dem Umstand gefunden werden, dass den einzelnen Autoren differente Regenerationsstadien vorgelegen haben, vielleicht aber in der Verschiedenheit der Lebererkrankung, welche dem Regenerationsprozess voraus-

gegangen sind. Am meisten Wahrscheinlichkeit dürften wohl diejenigen Ansichten haben, die die Regenerationsvorgänge analog den normalen Entwicklungsorganen annehmen, also aus minder differenzierten Zellen, wie sie die neugebildeten Gallengänge besitzen, höher differenzierte, also Leberzellen entstehen lassen.

Die Befunde von Mitosen an Leberzellen, wie sie Ribbert und Janson erhoben haben, sprechen allerdings auch dafür, dass durch Teilung von Leberzellen neue Leberzellen direkt entstehen könnten. Ich möchte hier auch auf die Befunde von Hecker an Lebern syphilitischer Neugeborener und Foeten erinnern, der Sprossen aus Leberzellbalken beschreibt, was wohl auch als Regenerationsvorgang aufzufassen ist.

Was nun unsern Fall betrifft, so haben wir nach der vorausgegangenen mikroskopischen Schilderung, wie uns der Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Fällen lehrt, mit Sicherheit eine sogenannte knotige Hyperplasie der Leber vor uns.

Die Literaturübersicht hat uns gezeigt, dass diese Leberveränderung als das Endresultat eines Regenerationsprozesses anzunehmen ist, der nach verschiedenen schweren Schädigungen der Leber einsetzt und die Weiterfunktion des Organes ermöglicht.

Wir haben gesehen, dass weitaus die Mehrzahl der Fälle von knotiger Hyperplasie auf einer akuten gelben oder roten Atrophie basieren. In unserem Falle sind keine Zeichen dieser Erkrankungen nachzuweisen, wohl aber besteht das ausgesprochene Bild einer Cirrhose und zwar einer grobhöckerigen hypertrophischen Form. Freilich kann durch die dem cirrhotischen Prozess nachgefolgten Regenerationsvorgänge das ursprüngliche Bild so verdeckt worden sein, dass sich nicht mehr mit Sicherheit die ursprüngliche Form der Cirrhose feststellen lässt. Unser Fall würde sich also denjenigen von Melchior und Schlichhorst u. a. anreihen.

Wir konnten in der Leber unseres Falles neben dem für die Cirrhose charakteristischen Umbau und die dadurch bewirkte Bildung von verschiedenen grossen Parenchyminseln und Absprengung kleiner Leberzellgruppen, zwischen denen sich ein zellreiches, hauptsächlich von Lymphocyten infil-

triertes Bindegewebe findet, das auch ziemlich zahlreiche neugebildete Gallengänge aufweist, vor allem zweierlei konstatieren:

erstens eine bedeutende Grösse und eigentümlich adenomartige Form vieler Parenchyminseln, die einen ausgesprochen netzartigen Aufbau zeigen, und zweitens eine Vergrösserung der Leberzellen.

Die zweite Beobachtung kann häufig auch an gewöhnlichen Cirrhosen erhoben werden und stellt lediglich eine vicarierende Hypertrophie der restierenden Leberzellen zur Deckung des Zellausfalles dar. Die adenomartigen Bildungen sind ebenfalls, wenn auch in viel geringerem Massstabe bei gewöhnlichen, besonders hypertrophischen Cirrhosen zu sehen. Sie sind als Regenerationen aufzufassen, also sozusagen eine Vervollkommnung der Bestrebung des geschädigten Organes, die schon in der vicarierenden Hypertrophie der restierenden Zellen ihren Anfang genommen hat. Das Charakteristische für die knotige Hyperplasie ist also lediglich die auffallend starke Ausbildung dieser Regenerationsprozesse, die infolge der grossen Zahl und der Grösse der adenomartig regenerierten Parenchymteile ihr charakteristisches Aussehen erhält. Erwähnen muss ich ferner noch einen Befund, der bei gewöhnlichen Cirrhosen meist nicht beobachtet wird. Es ist dies das Vorkommen von Gängen, die nach ihrem morphologischen Verhalten nur als neugebildete Gallengänge angesehen werden können, mitten in Parenchyminseln, wie sie ja auch Lewitzky und Brodowsky, sowie Mc. Phredan und Mac Callum beschrieben haben. Dieser Befund ist dehalb interessant, weil er vielleicht Aufschlüsse über die Art und Weise, wie die Regeneration vor sich geht, geben kann, über die ja, wie aus der Literatur ersichtlich, noch keine Einigung unter den Autoren erzielt worden ist.

Es ist eine altbekannte Tatsache, die auch Schaper und Cohen, wie wir bereits erwähnten, hervorhoben, dass mit der höheren Differenzierung der Zelle ihre Regenerationsfähigkeit leidet. Die Wahrscheinlichkeit, dass lediglich durch Mitose der hochdifferenzierten, restierenden Leberzellen eine so weitgehende Regeneration zustande kommt, wie sie die knotige Hyperplasie darstellt, ist demnach sehr gering.

Es scheint mir weit näher gelegen, anzunehmen, dass

minder differenzierte Abschnitte des Parenchyms, die aber den gleichen entwicklungsgeschichtlichen Ursprung haben, die Regeneration besorgen, indem eine Vermehrung und nachträgliche Weiterdifferenzierung stattfindet.

Bei dem ziemlich bedeutenden Alter der Veränderung, das offenbar in Fällen, wie in dem unsrigen, vorliegt, wird man kaum mehr die Uebergangsbilder, respektive die früheren Entwicklungsstadien in ausgedehnterem Masse erwarten dürfen.

Tatsächlich liegen uns ja auch in den Knoten fertig ausdifferenzierte und regenerierte Leberteile vor. Sie geben uns keinen Aufschluss mehr. Aber in diesen Bezirken sieht man doch ab und zu noch Stellen, die uns den Gang der Entwicklung andeuten. Freilich sind sie recht spärlich vorhanden. Es sind dies die erwähnten schmalen epithelialen Gänge, vom Aussehen neugebildeter Gallengänge mitten in den Knoten. Betrachtet man nämlich deren Endigung zwischen den Leberzellen, so sieht man die letzteren kappenartig dem Ende des Ganges aufsitzen. Während die Epithelien des übrigen Ganges einen kleinen, hellen Zelleib haben, zeigen diejenigen, die sich direkt an die Leberzellen anschliessen, oft ein etwas trüberes und deutlich bläulichrotes (Hämalaun-Eosin-Färbung), also dem der Leberzellen analog gefärbtes Protoplasma.

Ich glaube, dass man berechtigt ist, hierin Uebergangsbilder zu sehen vom Gallengangsepithel zur Leberzelle.

Mitunter sieht man derartige Gänge auch vom Bindegewebe der Glisson'schen Scheide aus in einen Knoten eintreten.

Nach meiner Beobachtung möchte ich mich also der Meinung von Meder, Hirschberg, Lewitzky, Brodowsky u. a. anschliessen, dass die Regeneration des Lebergewebes aus den Gallengängen stattfindet. Dies entspräche ja auch am besten der embryonalen Entwicklung. Dass auch Mitosen von Leberzellen dabei die Regeneration unterstützen, soll nicht geleugnet werden. Ich selbst fand in meinem Fall keine deutlichen Mitosen, was aber bei der hierfür ungünstigen Formalinfixierung nicht viel sagen will.

Hingegen scheint mir die Rückdifferenzierung der Leberzellen zu Gallengängen, wie sie Barbacci und Fischler sowie Huebschmann annehmen, wenig wahrscheinlich.

## Literatur-Verzeichnis.


1. Adler. Ueber ein Fall von gelber Leberatrophie mit ungewöhnlichem Verlauf. Zeitschrift für Heilkunde Bd. 24.
2. Barbacci. Ausgang der akuten Atrophie in knotige Hyperplasie. Ziegler's Beiträge Bd. XXX. 1901. S. 49.
3. Broman. Normale und abnormale Entwicklung des Menschen. Bergmann, Wiesbaden 1911.
4. Dinkler. Ueber Bindegewebs- und Gallengangsneubildung in der Leber bei chronischer Phosphorvergiftung und sogenannter akuter Leberatrophie. J.-D. Halle 1887.
5. Hess, Otto. Ueber die bei der akuten gelben Leberatrophie auftretenden Regenerationsprozesse. Ziegler's Beiträge Bd. 56 Heft 1.
6. Huebschmann. Ueber Leberregeneration bei Typhus und Pocken. Ziegler's Beiträge Bd. 48 p. 540.
7. Hayami. „Ueber Aleuronathepatitis". Ziegler's Beiträge Bd. 39 p. 280.
8. Janson. Ueber Leberveränderungen nach Unterbindung der Arteria hepatica usw. Ziegler's Beiträge Bd. 17.
9. Kimura. Ein weiterer Fall von subakuter gelber Leberatrophie mit vorgeschrittener Regeneration mit besonderer Berücksichtigung des Glykogengehaltes. Ziegler's Beiträge Bd. 58. H. 3. 1914.
10. Marchand. Ausgang der Leberatrophie in multiple knotige Hyperplasie. Ziegler's Beiträge Bd. XVII. 1895. S. 206.
— Ueber knotige Hyperplasie der Leber. Münchner medizinische Wochenschrift 1902 p. 901.
11. Maurer. Die Entwicklung des Darmsystems. Handbuch der vergleichenden und experimentellen Entwicklungslehre der Wirbeltiere. Bd. II. Teil 1.
12. Meder. Ueber akute Leberatrophie mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Regenerationserscheinungen. Ziegler's Beiträge Bd. XVIII p. 143. 1895.
13. Melchior. Eine totale Nekrose des Leberparenchyms bei syphilitischer interstitieller Hepatitis usw. Münchner medizinische Wochenschrift 1907 2. 2135.

14. Melchior. Ein Beitrag zur alkoholischen hypertrophischen Cirrhose (Hanot-Gilbert) mit besonderer Berücksichtigung der Regenerationsvorgänge des Leberparenchyms. Ziegler's Beiträge Bd. XIIL, p. 479. 1907.
15. Perzina. Ueber einen Fall von knotiger Hyperplasie. J.-D. Leipzig 1903.
16. Ribbert. Zur Regeneration der Niere und Leber. Archiv für Entwicklungsmechanik Bd. 18. 1904.
17. Rochs. Ein Beitrag zur Morphologie der kompensatorischen Leberhypertrophie. Virchow's Archiv Bd. 210. H. 1.
18. Steinhaus. Ausgang der akuten Leberatrophie in knotige Hyperplasie. Prager med. Wochenschrift 1903.
19. Stroebe. Zur Kenntnis der sogenannten akuten Leberatrophie, ihrer Histogenese und Aetiologie mit besonderer Berücksichtigung der Spätstadien. Ziegler's Beiträge Bd. XXI. 1897. S. 379.
20. Wegerle. Subakute Leberatrophie mit knotiger Hyperplasie auf tuberkulöser Grundlage und über akute Leberatrophie im Kindesalter überhaupt. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie Bd. XV. Heft 1.
21. Yamasaki. Umbau der Leber mit knotiger Hyperplasie. Zeitschrift für Heilkunde 1903. p. 248.
22. Yaoita. Ueber den Ausgang der chronisch verlaufenden gelben Leberatrophie in multiple knotige Hyperplasie. Mitteilungen der med. Fakultät der Kaiserlichen Universität zu Tokio. Bd. X. H. 4. 1912.